

論文審査並びに最終試験の要旨及び担当者

課 程 博 士 論文博士	学位申請者氏名 山田 智之	
論文題目 心房細動治療薬の治療薬物モニタリング指標に影響する因子の検討 The study of factors influencing on therapeutic drug monitoring criteria of anti-atrial fibrillation drugs		
<p>(論文審査要旨) 学位申請者は、本博士論文において、心房細動に対する不整脈の薬物治療と抗血栓療法における薬物治療に着目し、それぞれの治療薬物モニタリング指標に影響する因子について検討することを目的とした。第 1 章では不整脈の薬物治療として、心不全を合併している心房細動に広く用いられ、血中濃度測定が実施されているジゴキシンを対象とし、併用薬として、ジゴキシンと同様にステロイド骨格を有し、高血圧症および慢性心不全の適応を有する抗アルドステロン薬のエプレレノンに着目して、ジゴキシン血中濃度測定に及ぼすエプレレノン (EP) の影響について各種測定法を用いて評価した。ジゴキシン非存在下では、FPIA 法および ACMIA 法ではエプレレノン濃度依存的にみかけのジゴキシン血中濃度が増加した。MEIA 法、EMIT 法、CLIA 法においては、みかけのジゴキシン血中濃度の増加は認められず、定量下限値未満であることを確認した。ジゴキシン存在下では、FPIA 法および EMIT 法では EP によりみかけのジゴキシン血中濃度が増加したが、MEIA 法では、みかけのジゴキシン血中濃度の増加と減少の両方がみられた。ACMIA 法および CLIA 法ではみかけのジゴキシン血中濃度の減少がみられた。これらは B/F 分離過程の有無に起因する可能性を明らかにした。次に EP がジゴキシン血中濃度測定に影響する危険性について予測と考察を行った結果、FPIA 法および MEIA 法は、EP の臨床用量においてもみかけのジゴキシン血中濃度を有意に増加させる可能性が十分に高く、これらの測定法では EP 血中濃度が最も低くなるトラフ血中濃度でジゴキシン血中濃度の評価を行うべきであるとの結論に至った。ACMIA 法、EMIT 法、CLIA 法では、EP の臨床用量において影響を受ける危険性が低いことを明らかにした。また EP は、他の抗アルドステロン薬に比べて、ジゴキシン血中濃度測定に及ぼす影響が弱いことを明らかにした。</p> <p>第 2 章では抗血栓療法の治療に汎用されているワルファリンの治療薬物モニタリング指標であるプロトロンビン時間 (PT) を対象とした。併用薬として、心房細動の患者の危険因子である感染性心内膜炎治療薬である抗 MRSA 薬のダプトマイシン (DPT) を対象に、PT 測定に及ぼす DPT の影響について評価した。初めに各種血中濃度の DPT 含有血漿を作成し、PT 測定に及ぼす影響を評価した。DPT は濃度依存的にみかけの PT を延長させた。特にワルファリン使用症例において DPT 血中濃度が 100 µg/mL 以上となる場合は、誤ってワルファリンの投与量を減じる可能性が高いことを明らかにした。次に DPT の PT 測定に及ぼす phosphatidylglycerol (PG) に着目した⁷⁾。リポソーム製剤として L-AMB および CS と DPT の混合血漿を作成し、PT 測定に及ぼす影響を評価した結果、DPT によるみかけの PT 延長作用を増強せず、むしろ抑制する可能性を明らかにした。最後に DPT 投与症例およびモンテカルロシミュレーションの結果から、腎機能低下例および DPT 高用量投与例においては、DPT 血中濃度が 100 µg/mL 以上となり、ワルファリン併用時の PT 測定に影響する可能性が十分高いため、DPT のトラフ値で PT を評価すべきことを提言した。</p> <p>本研究の結果は、心房細動治療薬で重要な治療薬物モニタリング指標であるジゴキシン血中濃度、および PT 評価の適正化に貢献できると考えられる。研究方法および研究結果の解釈や考察についても妥当性が認められる。研究成果は 3 報の英語論文 (すべて第一著者) として専門誌に掲載済みである。博士論文発表会では、研究内容を纏め明瞭に発表し質問にも適切に対応を行った。また最終試験を行い、学位論文の関連領域の知識、研究技術や結果解析において十分の実力を有していることを口頭試問等で確認した。以上、論文審査結果および最終試験結果より、本論文は、博士論文に相応しく、申請者は本学博士号を与えるに相応しいと判断した。</p> <p>2018 年 2 月 21 日</p>		
主査 内田 享弘 印	副査 岡村 昇 印 副査 印	副査 片岡 和三郎 印 副査 印